

Translation

09/9/4795

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

4

TECH CENTER 1600/2900

JAN 07 2002

RECEIVED

Applicant's or agent's file reference M/39152-PCT	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/02142	International filing date (day/month/year) 10 March 2000 (10.03.00)	Priority date (day/month/year) 12 March 1999 (12.03.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 9/20		
Applicant BASF AKTIENGESELLSCHAFT		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 1 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☒ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 11 October 2000 (11.10.00)	Date of completion of this report 18 June 2001 (18.06.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/02142

## I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.):

☐ the international application as originally filed.

☒ the description, pages 1-22, as originally filed,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

☒ the claims, Nos. \_\_\_\_\_, as originally filed,  
Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
Nos. 1-6, filed with the letter of 15 March 2001 (15.03.2001),  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_, as originally filed,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages \_\_\_\_\_

☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_

☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/02142

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-6	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-6	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-6	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations**

Reference is made to the following documents:

D1: EP-A-0 564 945 (BAYER AGROCHEM KK) 13 October 1993 (1993-10-13)

D2: WO 96 19962 A (BASF AG; ROSENBERG JOERG (DE); MAIER WERNER (DE); FRICKE HELMUT (D) 4 July 1996 (1996-07-04), cited in the application

D3: WO 97 18839 A (BAERT LIEVEN ELVIRE COLETTE; PEETERS JOZEF (BE), VERRECK GEERT (BE) 29 May 1997 (1997-05-29), cited in the application

The subject matter of the current Claims 1-6 appears to be novel in light of the prior art cited in the international search report and therefore meets the requirements of PCT Article 33(2).

D1 describes the melt extrusion of insecticides and fungicides as well as cyclodextrin and polymeric binding agents at 160° and 185° C (page 22, Example 3 and page 23, Example 9). Contrary to the subject matter of the present application, other polymeric binding agents are used in D1; furthermore, the method disclosed in D1 relates to the production of solid dosage forms for the administration of active ingredients to plants.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

D2 describes a method for the production of tablets by moulding a melt containing active ingredient in a calender having counter-rotating moulding rollers which have on their surface depressions to receive and mould the tablet mass (page 1, lines 7-11). The tablet mixture contains a polyvinylpyrrolidone copolymerisate with vinylacetate (page 13, Example 1) but, contrary to the present application, no cyclodextrin.

D3 discloses the melt extrusion method for the production of solid dosage forms that contain at least one active ingredient and cyclodextrin (page 1, lines 5-7). A softener, such as polyethylene glycol, can possibly be included (page 6, lines 2-4); the polyethylene glycols used as softeners admittedly have a molecular weight of < 1000 (see also page 15, lines 11-13 of the present application).

D3, which is considered to be the closest prior art, differs from the subject matter of the present application in that production takes place by melt extrusion at temperatures above 220° C (page 12, Table 1; page 13, Table 2); moreover, no additives, such as softeners, should preferably be present (page 6, line 6).

The problem addressed by the present application appears to consist of providing a simple method for the production of solid dosage forms with accelerated release of active ingredient.

The claimed subject matter, that is, the production of solid dosage forms consisting of a rather closely defined polymeric binding agent, cyclodextrin, and an active ingredient, in light of the cited prior art, does not

**PAGE BLANK (USPTO)**



appear to be obvious and therefore appears to be inventive (PCT Article 33(3)) by virtue of the fact that the components are mixed and also plasticised at a temperature below 220° C without the addition of a solvent, and are moulded into the dosage form (Claim 1), and also by virtue of the corresponding dosage form (Claim 5).

None of the international search report citations suggests that the addition of a polymeric binding agent selected from a rather closely defined group and also process temperatures of below 220°C would solve the current problem.

D1 admittedly describes a melt extrusion method in the presence of cyclodextrin at temperatures of below 220°C; however, D1 does not make any suggestion that the addition of cyclodextrin to a mixture of a defined polymeric binding agent and an active ingredient would lead to an accelerated release of the active ingredient, which the examples in the present application make clear (pages 20-22).

The requirements of PCT Rule 5.1(a)(ii) are satisfied since the prior art is discussed on page 2 of the description.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/EP 00/02142

**VII. Certain defects in the international application**

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

The term "essentially" that is used in Claim 5 is vague and unclear and leaves the reader uncertain as to the meaning of the technical feature concerned. The result is that the definition of the subject matter of said claim lacks clarity (PCT Article 6).

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

(6)

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>M/39152-PCT</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP00/02142</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>10/03/2000</b>	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) <b>12/03/1999</b>
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK <b>A61K9/20</b>		
Anmelder <b>BASF AKTIENGESELLSCHAFT et al.</b>		



- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
  - ☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 1 Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:
  - I ☒ Grundlage des Berichts
  - II ☐ Priorität
  - III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
  - IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
  - V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
  - VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
  - VII ☒ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
  - VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  <b>11/10/2000</b>	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  <b>18.06.2001</b>
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  <b>Zimmer, B</b>  Tel. Nr. +49 89 2399 8600  

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/02142

## I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):  
**Beschreibung, Seiten:**

1-22 ursprüngliche Fassung

### Patentansprüche, Nr.:

1-6 eingegangen am 15/03/2001 mit Schreiben vom 14/03/2001

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,      Seiten:
- ☐ Ansprüche,      Nr.:
- ☐ Zeichnungen,      Blatt:

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/02142

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

## V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

### 1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-6
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-6
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-6
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen  
siehe Beiblatt

## VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:  
siehe Beiblatt

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**Zu Punkt V**

**Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

Es wird auf folgende Dokumente verwiesen:

- D1: EP-A-0 564 945 (BAYER AGROCHEM KK) 13. Oktober 1993 (1993-10-13)
- D2: WO 96 19962 A (BASF AG ;ROSENBERG JOERG (DE); MAIER WERNER (DE); FRICKE HELMUT (D) 4. Juli 1996 (1996-07-04) in der Anmeldung erwähnt
- D3: WO 97 18839 A (BAERT LIEVEN ELVIRE COLETTE ;PEETERS JOZEF (BE); VERRECK GEERT (BE) 29. Mai 1997 (1997-05-29) in der Anmeldung erwähnt

Der Gegenstand der vorliegenden Ansprüche 1-6 scheint angesichts des im Internationalen Recherchenberichts zitierten Stands der Technik neu zu sein und somit die Erfordernisse von Art. 33(2) PCT zu erfüllen.

Dokument D1 beschreibt die Schmelzextrusion von Insektiziden und Fungiziden sowie Cyclodextrin und polymeren Bindemitteln bei 160 bzw. 185 °C (S. 22, Bsp. 3 und S. 23, Bsp. 9). Im Unterschied zum Gegenstand der vorliegenden Anmeldung werden in D1 andere polymere Bindemittel verwendet; ferner bezieht sich das in D1 offenbarte Verfahren zur Herstellung von festen Dosierungsformen zur Verabreichung von Wirkstoffen an Pflanzen.

D2 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von Tabletten durch Formen einer wirkstoffhaltigen Schmelze in einem Kalandrier mit gegenläufig rotierenden Formwalzen, die an ihrer Oberfläche Vertiefungen zur Aufnahme und Formung der Tablettenmasse aufweisen (S. 1, Z. 7-11). Die Tablettenmischung enthält ein Polyvinylpyrrolidon-Copolymerisat mit Vinylacetat (S. 13, Bsp. 1), allerdings - im Gegensatz zur vorliegenden Anmeldung - kein Cyclodextrin.

In D3 wird das Schmelzextrusionsverfahren zur Herstellung fester Dosierungsformen,

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

die mindestens einen Wirkstoff und Cyclodextrin enthalten, offenbart (S. 1, Z. 5-7). Gegebenenfalls kann ein Weichmacher, wie Polyethylenglykol, enthalten sein (S. 6, Z. 2-4); allerdings besitzen die als Weichmacher verwendeten Polyethylenglykole ein Molekulargewicht von  $< 1000$  (siehe auch S. 15, Z. 11-13 der vorliegenden Anmeldung).

D3, das als nächster Stand der Technik angesehen wird, unterscheidet sich vom Gegenstand der vorliegenden Anmeldung darin, daß die Herstellung durch Schmelzextrusion bei Temperaturen oberhalb von  $220^{\circ}\text{C}$  erfolgt (S. 12, Tab. 1; S. 13, Tab. 2); außerdem sollen vorzugsweise keine Additive, wie Weichmacher, zugegen sein (S. 6, Z. 6).

Das Problem der vorliegenden Anmeldung scheint darin zu bestehen, ein einfaches Verfahren zur Herstellung von festen Dosierungsformen mit beschleunigter Wirkstofffreisetzung zur Verfügung zu stellen.

Der beanspruchte Gegenstand, nämlich die Herstellung von festen Dosierungsformen bestehend aus einem näher definierten polymeren Bindemittel, Cyclodextrin und einem Wirkstoff dadurch, daß die Bestandteile bei einer Temperatur unterhalb von  $220^{\circ}\text{C}$  ohne Zusatz eines Lösungsmittels gemischt sowie plastifiziert und zur Dosierungsform geformt werden (Anspruch 1) sowie die entsprechende Dosierungsform (Anspruch 5), scheint dabei in Anbetracht des zitierten Standes der Technik nicht offensichtlich und somit erfinderisch zu sein (Art. 33(3) PCT).

In keinem der im internationalen Recherchenbericht zitierten Dokumente findet sich ein Hinweis, daß der Zusatz eines polymeren Bindemittels ausgewählt aus einer näher definierten Gruppe sowie Verfahrenstemperaturen von unter  $220^{\circ}\text{C}$  das vorliegende Problem lösen.

D1 beschreibt zwar ein Schmelzextrusionsverfahren in Gegenwart von Cyclodextrin, bei Temperaturen von unterhalb  $220^{\circ}\text{C}$ ; allerdings ist D1 kein Hinweis zu entnehmen, daß der Zusatz von Cyclodextrin zu einer Mischung aus einem definierten polymeren Bindemittel und einem Wirkstoff zu einer beschleunigten Freisetzung des Wirkstoffes führt, was die Beispiele der vorliegenden Anmeldung verdeutlichen (S. 20-22).

Die Erfordernisse der Regel 5.1a)ii) PCT sind erfüllt, da der Stand der Technik auf Seite 2 der Beschreibung diskutiert ist.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER  
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

---

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/02142

**Zu Punkt VII**

**Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung**

Der im Anspruch 5 benutzte Ausdruck "im Wesentlichen" ist vage und unklar und läßt den Leser über die Bedeutung des betreffenden technischen Merkmals im Ungewissen. Dies hat zur Folge, daß die Definition des Gegenstands dieses Anspruchs nicht klar ist (Art. 6 PCT).

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## Patentansprüche

5

1. Verfahren zur Herstellung von festen Dosierungsformen zur oralen oder rektalen Verabreichung bei Mensch und Tier, wobei man

10

- a) 0,5 bis 30 Gew.-% mindestens eines Wirkstoffs,  
b) 0,5 bis 70 Gew.-% mindestens eines Cyclodextrins,  
c) 10 bis 98 Gew.-% mindestens eines polymeren Bindemittels, das ausgewählt ist unter Polyethylenglykol mit einem Molekulargewicht oberhalb von 1000, Polyvinylpyrrolidon

15

oder Copolymeren, enthaltend N-Vinylpyrrolidon und Vinylacetat,

- d) 0 bis 50,0 Gew.-% übliche Hilfsmittel

20

bei einer Temperatur unterhalb von 220 °C ohne Zugabe eines Lösungsmittels vermischt und plastifiziert und das erhaltene plastische Gemisch zur Dosierungsform formt.

25

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Molverhältnis zwischen Wirkstoff und Cyclodextrin im Bereich von 0,1 bis 4,0 liegt.

30

3. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass man das plastische Gemisch in einem Formkalandar zu Dosierungsformen formt.

35

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man einen Formkalandar mit gegenläufig rotierenden Formwalzen verwendet, wobei mindestens eine der Formwalzen auf ihrer Oberfläche Vertiefungen zur Aufnahme und Formung des plastischen Gemisches aufweist.

40

5. Feste, im Wesentlichen von aliphatischen C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-Di- und -Tricarbonsäuren und aromatischen C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Monocarbonsäuren freie Dosierungsform, erhältlich durch ein Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4.

45

6. Feste Dosierungsform nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens 10 Gew.-% des Wirkstoffs in Form eines Cyclodextrin-Wirkstoff-Komplexes vorliegen.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 00/02142

A. CLASSIFICATION F SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61K9/20 A61K47/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)  
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 564 945 A (BAYER AGROCHEM KK) 13 October 1993 (1993-10-13) page 21, line 39 - line 48 examples 3,9 claims	1-4, 6-9 1-9
Y	WO 96 19962 A (BASF AG ; ROSENBERG JOERG (DE); MAIER WERNER (DE); FRICKE HELMUT (D) 4 July 1996 (1996-07-04) cited in the application page 1, line 1 -page 2, line 32; figure 3 page 5, line 35 -page 6, line 10 claims	1-9
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 August 2000

Date of mailing of the international search report

24/08/2000

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Epskamp, S

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No

PCT/EP 00/02142

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GAZZANIGA A, ET AL.: "The use of .beta.-cyclodextrin as a pelletization agent in the extrusion/spheronization process" DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY, vol. 24, no. 9, September 1998 (1998-09), pages 869-873, XP000900430 ISSN: 0363-9045 page 870, paragraphs 4,5; table 1	1,8
A	WO 97 18839 A (BAERT LIEVEN ELVIRE COLETTE ; PEETERS JOZEF (BE); VERRECK GEERT (BE) 29 May 1997 (1997-05-29) cited in the application examples 1,2	1-9

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/02142

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0564945	A	13-10-1993	AU 3680393 A	14-10-1993
			BR 9301512 A	16-11-1993
			CA 2093486 A	10-10-1993
			CN 1078850 A	01-12-1993
			HU 64673 A, B	28-02-1994
			JP 6024903 A	01-02-1994
			NZ 247355 A	27-11-1995
			SK 33393 A	10-11-1993
			US 6063393 A	16-05-2000
			ZA 9302525 A	08-11-1993
WO 9619962	A	04-07-1996	DE 4446470 A	27-06-1996
			AT 171613 T	15-10-1998
			AU 699971 B	17-12-1998
			AU 4434196 A	19-07-1996
			CA 2208539 A	04-07-1996
			CN 1171043 A	21-01-1998
			CZ 9701871 A	13-05-1998
			DE 59503813 D	05-11-1998
			EP 0799013 A	08-10-1997
			ES 2125062 T	16-02-1999
			FI 972631 A	18-06-1997
			HU 78038 A	28-06-1999
			JP 2848966 B	20-01-1999
			JP 10506826 T	07-07-1998
			NO 972912 A	19-08-1997
			NZ 298773 A	28-10-1998
			PL 320875 A	10-11-1997
			SK 76997 A	04-02-1998
			TR 960628 A	21-07-1996
			US 6009690 A	04-01-2000
WO 9718839	A	29-05-1997	AU 7694396 A	11-06-1997
			BR 9611562 A	02-03-1999
			CN 1200677 A	02-12-1998
			CZ 9801543 A	12-08-1998
			EP 0862463 A	09-09-1998
			HU 9900730 A	28-07-1999
			JP 11501050 T	26-01-1999
			NO 981078 A	22-05-1998
			NZ 322907 A	23-12-1998
			PL 326161 A	31-08-1998
			SK 67298 A	04-11-1998

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

IPK Nationales Aktenzeichen  
PCT/EP 00/02142

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 A61K9/20 A61K47/48

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 A61K

Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)  
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 564 945 A (BAYER AGROCHEM KK) 13. Oktober 1993 (1993-10-13)	1-4, 6-9
Y	Seite 21, Zeile 39 - Zeile 48 Beispiele 3,9 Ansprüche	1-9
Y	WO 96 19962 A (BASF AG ; ROSENBERG JOERG (DE); MAIER WERNER (DE); FRICKE HELMUT (D) 4. Juli 1996 (1996-07-04) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Zeile 1 - Seite 2, Zeile 32; Abbildung 3 Seite 5, Zeile 35 - Seite 6, Zeile 10 Ansprüche	1-9

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Researchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindeterischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindeterischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "g" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17. August 2000

Abenddatum des internationalen Researchenberichts

24/08/2000

Name und Postanschrift der internationalen Researchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 851 epo nl  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Epskamp, S

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. J. Pharm. 100:1-12 (1992)

PCT/EP 00/02142

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	GAZZANIGA A, ET AL.: "The use of .beta.-cyclodextrin as a pelletization agent in the extrusion/spheronization process" DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY, Bd. 24, Nr. 9, September 1998 (1998-09), Seiten 869-873, XP000900430 ISSN: 0363-9045 Seite 870, Absätze 4,5; Tabelle 1	1,8
A	WO 97 18839 A (BAERT LIEVEN ELVIRE COLETTE ; PEETERS JOZEF (BE); VERRECK GEERT (BE) 29. Mai 1997 (1997-05-29) in der Anmeldung erwähnt Beispiele 1,2	1-9



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/02142

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied( r) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0564945 A	13-10-1993	AU 3680393 A	14-10-1993
		BR 9301512 A	16-11-1993
		CA 2093486 A	10-10-1993
		CN 1078850 A	01-12-1993
		HU 64673 A,B	28-02-1994
		JP 6024903 A	01-02-1994
		NZ 247355 A	27-11-1995
		SK 33393 A	10-11-1993
		US 6063393 A	16-05-2000
		ZA 9302525 A	08-11-1993
WO 9619962 A	04-07-1996	DE 4446470 A	27-06-1996
		AT 171613 T	15-10-1998
		AU 699971 B	17-12-1998
		AU 4434196 A	19-07-1996
		CA 2208539 A	04-07-1996
		CN 1171043 A	21-01-1998
		CZ 9701871 A	13-05-1998
		DE 59503813 D	05-11-1998
		EP 0799013 A	08-10-1997
		ES 2125062 T	16-02-1999
		FI 972631 A	18-06-1997
		HU 78038 A	28-06-1999
		JP 2848966 B	20-01-1999
		JP 10506826 T	07-07-1998
		NO 972912 A	19-08-1997
		NZ 298773 A	28-10-1998
		PL 320875 A	10-11-1997
		SK 76997 A	04-02-1998
		TR 960628 A	21-07-1996
		US 6009690 A	04-01-2000
WO 9718839 A	29-05-1997	AU 7694396 A	11-06-1997
		BR 9611562 A	02-03-1999
		CN 1200677 A	02-12-1998
		CZ 9801543 A	12-08-1998
		EP 0862463 A	09-09-1998
		HU 9900730 A	28-07-1999
		JP 11501050 T	26-01-1999
		NO 981078 A	22-05-1998
		NZ 322907 A	23-12-1998
		PL 326161 A	31-08-1998
		SK 67298 A	04-11-1998

THIS PAGE BLANK (USPTO)

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AM DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

### INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>M/39152-PCT</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP 00/ 02142</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>10/03/2000</b>	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>12/03/1999</b>
Anmelder  <b>BASF AKTIENGESELLSCHAFT et al.</b>		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

#### 1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
- ☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.
- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das
- ☐ in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

#### 4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

- ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- ☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

#### 5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

- ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- ☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. ---

- ☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen
- ☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
- ☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☐ keine der Abb.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner  
 US Department of Commerce  
 United States Patent and Trademark  
 Office, PCT  
 2011 South Clark Place Room  
 CP2/5C24  
 Arlington, VA 22202  
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE  
 in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 02 November 2000 (02.11.00)	
International application No. PCT/EP00/02142	Applicant's or agent's file reference M/39152-PCT
International filing date (day/month/year) 10 March 2000 (10.03.00)	Priority date (day/month/year) 12 March 1999 (12.03.99)
Applicant BERNDL, Gunther et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:  
 11 October 2000 (11.10.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:  
 \_\_\_\_\_

2. The election ☒ was  
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Nestor Santesso Telephone No.: (41-22) 338.83.38
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

PCT

LTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> : A61K 9/20, 47/48</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/54751 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 21. September 2000 (21.09.00)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/02142 (22) Internationales Anmeldedatum: 10. März 2000 (10.03.00) (30) Prioritätsdaten: 199 11 097.2 12. März 1999 (12.03.99) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BERNDL, Gunther [DE/DE]; Am Dörrling 7, D-67273 Herxheim (DE). REINHOLD, Ulrich [DE/DE]; Hilgardstr. 18, D-67346 Speyer (DE). SIMON, Dirk [DE/DE]; Birkenstr. 13, D-67112 Mutterstadt (DE). LEHMANN, Stephan [DE/DE]; Schlehengang 7, D-67067 Ludwigshafen (DE). (74) Anwälte: KINZEBACH, Werner usw.; Reitstötter, Kinzebach &amp; Partner, Sternwartstr. 4, D-81679 München (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: BR, CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</p>	
<p>(54) Title: METHOD FOR PRODUCING SOLID DOSAGE FORMS CONTAINING CYCLODEXTRIN (54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON FESTEN CYCLODEXTRINHALTIGEN DOSIERUNGSFORMEN (57) Abstract The invention relates to a method for producing solid dosage forms containing at least one physiologically compatible polymer binding agent, at least one active agent and at least one cyclodextrin as components. According to the method, the components are mixed and plasticised at a temperature below 220 °C, without the addition of a solvent. The plastic mixture obtained is shaped into the dosage form. The invention also relates to the dosage forms obtained by said method. (57) Zusammenfassung Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von festen Dosierungsformen, enthaltend als Komponenten mindestens ein physiologisch verträgliches polymeres Bindemittel, mindestens einen Wirkstoff und mindestens ein Cyclodextrin, wobei man die Komponenten bei einer Temperatur unterhalb von 220 °C ohne Zugabe eines Lösungsmittels vermischt und plastifiziert und das erhaltene plastische Gemisch zur Dosierungsform formt, und die durch dieses Verfahren erhältlichen Dosierungsformen.</p>		

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						



## Verfahren zur Herstellung von festen cycl dextrinhaltigen Dosierungsformen

### 5 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von festen Dosierungsformen, enthaltend als Komponenten mindestens ein physiologisch verträgliches polymeres Bindemittel, mindestens einen Wirkstoff und mindestens ein Cyclodextrin.

Die Stoffgruppe der Cyclodextrine stellt wichtige Hilfsstoffe zur Fertigung von Nahrungsmitteln, Kosmetika, Pharmazeutika und Pestiziden dar und spielt auch bei einer Reihe von analytischen und technischen Trennproblemen eine wichtige Rolle. Ein Großteil der interessanten Eigenschaften der Cyclodextrine ist auf ihre Fähigkeit, mit Wirtsmolekülen sogenannte Gast-Wirt-Systeme zu bilden, zurückzuführen.

In pharmazeutischen Zusammensetzungen werden Cyclodextrine seit einiger Zeit verwendet, um die Eigenschaften der Dosierungsformen oder der darin eingesetzten Wirkstoffe zu modifizieren. Die beobachteten modifizierten Eigenschaften von Wirkstoffen in Gegenwart von Cyclodextrinen werden im Allgemeinen auf die Bildung von Cyclodextrin-Wirkstoffkomplexen zurückgeführt. Solche Cyclodextrin-Wirkstoffkomplexe zeigen oft verbesserte chemische Eigenschaften, wie z. B. erhöhte Stabilität gegenüber Licht- und Temperatureinwirkung, Oxidation, Reduktion, Hydrolyse und Dehydratisierung, und/oder geänderte physikalische Eigenschaften, wie z. B. Zustandsänderungen oder Änderungen der rheologischen Eigenschaften. Auch der Einfluß von Cyclodextrinen auf den Geschmack oder Geruch von Wirkstoffen ist bekannt.

Die Verarbeitung von Cyclodextrinen in Dosierungsformen kann auf mehrere Arten erfolgen. Zum einen kann das Cyclodextrin in kristalliner Form, z. B. als Pulver oder Granulat, dem Bindemittel und Wirkstoff zugemischt werden und anschließend, gegebenenfalls nach Homogenisation, zur Dosierungsform verpreßt werden, z. B. mittels gängiger Tablettierverfahren.

Zur Herstellung von Cyclodextrin-Wirkstoffkomplexen sind jedoch in der Regel zusätzliche Verfahrensschritte notwendig. Ein solches Verfahren ist die Komplexierung von Wirkstoffen mit Cyclodextrinen in wässriger Suspension oder Lösung. Nachteilig an diesem Verfahren ist, dass der erhaltene Cyclodextrin-Wirkstoff-Komplex aufgearbeitet werden muss, das heißt in der Regel abgetrennt und/oder getrocknet. Über eine beschleunigte Komplexierung von

## 2

Wirkstoff n in wässriger Suspension oder Lösung berichten T. Loftsson et al., Proc. Int. Symp. Cyclodextrines 8 (1996) 399-402 und Pharmazie 1998 (53) 11, 733-740, wenn bei der Komplexierung wasserlösliche Polymere zugegeben werden. Die Bildung eines ternären Intermediats wird postuliert.

Zum Beispiel offenbart die WO 98/55148 eine cyclodextrinhaltige pharmazeutische Zusammensetzung, bei der ein Wirkstoff, Citronensäure, Hydroxypropylcellulose und ein Cyclodextrin in Alkohol gelöst und der Alkohol anschließend abgedampft wird. Das erhaltene Gel wird in Gelatinekapseln gefüllt.

Um die Menge an eingesetzten Lösungsmitteln gering zu halten, empfehlen die WO 94/11031 und die FR-A-2705677 zur Herstellung von Cyclodextrin-Wirkstoff-Komplexen die Extrusion von lösungsmittelfeuchten Massen aus Cyclodextrin und Wirkstoff. Als geeignete Lösungsmittel werden unter anderem Wasser, Methanol oder Ethanol in Mengen von 20 bis 90 Gew.-%, bezogen auf die zu extrudierende Masse, genannt.

Die WO 97/18839 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung fester Gemische aus Cyclodextrinen und Wirkstoffen durch Schmelzextrusion, wobei der Wirkstoff in den Cyclodextrinträger eingebettet wird. Das erhaltene Extrudat wird nach dem Erstarren vermahlen und unter Zusatz von Bindemitteln zur Herstellung von Dosierungsformen eingesetzt. Für dieses Verfahren sind Gehäusetemperaturen von mindestens 239 °C notwendig.

Seit einiger Zeit ist die Herstellung von Dosierungsformen durch Schmelzextrusion bekannt. Dabei wird kontinuierlich eine wirkstoffhaltige, in der Regel lösungsmittelfreie Schmelze aus einem polymeren wirkstoffhaltigen Bindemittel extrudiert und der extrudierte Strang zu der gewünschten Dosierungsform geformt, beispielsweise in einem Kalandrier mit Formwalzen oder Formbändern, siehe EP-A-240 904, EP-A-240 906 und EP-A-358 105.

Es besteht jedoch nach wie vor ein Bedarf an Dosierungsformen mit maßgeschneiderter Freisetzung des Wirkstoffs, insbesondere mit beschleunigter Wirkstofffreisetzung.

Der vorliegenden Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, ein einfaches Verfahren zur Herstellung von festen Dosierungsformen mit beschleunigter Wirkstoff-Freisetzung zur Verfügung zu stellen.

Überraschend rweise wurde nun gefunden, dass man Dosierungsformen mit b schleunigter Wirkstoff-Freisetzung erhält, wenn man ein plastisches Gemisch aus Bindemittel und Wirkstoff in Gegenwart von Cyclodextrinen bildet und dieses zur Dosierungsform formt.

5 Insbesondere war überraschend, dass man mit diesem Verfahren Dosierungsformen mit beschleunigter Freisetzung des Wirkstoffs erhält, ohne dass in vorgeschalteten Verfahrensschritten aufwendig ein Cyclodextrin-Wirkstoff-Komplex hergestellt werden muss.

- 10 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung von festen Dosierungsformen, enthaltend als Komponenten mindestens ein physiologisch verträgliches polymeres Bindemittel, mindestens einen Wirkstoff und mindestens ein Cyclodextrin, wobei man die Komponenten bei einer Temperatur unterhalb
- 15 von 220 °C ohne Zugabe eines Lösungsmittels vermischt und plastifiziert und das erhaltene plastische Gemisch zur Dosierungsform formt.

Der Begriff "Dosierungsform" bezeichnet vorliegend eine beliebige

20 Darreichungsform zur Verabreichung von Wirkstoffen an Mensch, Tier oder Pflanze. Die erfindungsgemäß erhaltenen Dosierungsformen sind insbesondere zur oralen oder rektalen Verabreichung oder als implantierbare Wirkstoffdepots bei Mensch und Tier geeignet. Besonders bevorzugte Dosierungsformen sind Tabletten jeglicher

25 Form, Dragees, Pellets und Zäpfchen.

Geeignet für das erfindungsgemäße Verfahren sind polymere Bindemittel, die, dem jeweiligen Verwendungszweck der Dosierungsform angepasst, physiologisch verträglich sind. Vorzugsweise bilden

30 die polymeren Bindemittel nach dem Erstarren eine Polymer-Matrix und sind in physiologischer Umgebung zumindest teilweise löslich oder quellbar. Beispiele für geeignete polymere Bindemittel sind:

- Synthetische Polymere, wie Polyvinylactame, insbesondere
- 35 Polyvinylpyrrolidon (PVP), Copolymere von Vinylactamen, wie N-Vinylpyrrolidon, N-Vinylpiperidon und N-Vinyl-ε-caprolactam, aber insbesondere N-Vinylpyrrolidon, mit (Meth)acrylsäure, (Meth)acrylsäureestern, Vinylestern, insbesondere Vinylacetat, Copolymerisate von Vinylacetat und Crotonsäure, teilverseiftes
- 40 Polyvinylacetat, Polyvinylalkohol, Polyhydroxyalkylacrylate, Polyhydroxyalkylmethacrylate, Polyacrylate, Polymethacrylate und Copolymerisat von Dimethylaminoethylacrylaten und Methacrylester n (z. B. Eudragit-Typ n), Polyalkyl nglykole, wi
- Polypropylenglykole und Polyethylenglykole, vorzugsweise mit Mo-
- 45 lekularg wichten oberhalb von 1 000, besonders bevorzugt oberhalb von 2 000 und ganz besonders bevorzugt oberhalb von 4 000 (z. B. Polyethylenglykol 600, Polyethylenglykol 6 000), Copolymerisate

von Methylmethacrylat und Acrylsäure, Polyacrylamid, Polyvinylformamid (g gegebenenfalls partiell oder vollständig hydrolysiert),

- 5 modifizierte natürliche Polymere, z. B. modifizierte Stärken und modifizierte Cellulosen, wie Celluloseester, Celluloseether, insbesondere Methylcellulose und Ethylcellulose, Hydroxyalkylcellulosen, insbesondere Hydroxypropylcellulose, Hydroxyalkyl-Alkylcellulosen, insbesondere Hydroxypropyl-
- 10 Methylcellulose oder Hydroxypropyl-Ethylcellulose, Cellulosephthalate, insbesondere Celluloseacetatphthalat und Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, und

- natürliche oder überwiegend natürliche Polymere, wie Gelatine,
- 15 Polyhydroxyalkanoate, z. B. Polyhydroxybuttersäure und Polymilchsäure, Polyaminosäuren, z. B. Polylysin, Polyasparagin, Polydio-xane und Polypeptide, und Mannane, insbesondere Galactomannane.

Hiervon sind die synthetischen und modifizierten natürlichen Po-  
20 lymere bevorzugt, insbesondere bevorzugt sind die synthetischen Polymere.

- Bevorzugt als polymere Bindemittel sind davon Polyethylenglykol, Alkylcellulosen und Hydroxyalkylcellulosen, insbesondere Hydroxy-  
25 propylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose, Polyhydroxyalkylacrylate und Polyhydroxyalkylmethacrylate, Polyacrylate und Polymethacrylate, Polyvinylpyrrolidon, Copolymerisate, enthaltend N-Vinyllactame, insbesondere N-Vinylpyrrolidon, und Vinylester, insbesondere Vinylacetat, Copolymerisate, enthaltend N-Vinyllac-  
30 tame, insbesondere N-Vinylpyrrolidon, und (Meth)acrylsäureester, und Gemische davon.

- Besonders bevorzugt als polymere Bindemittel sind Polyethylenglykol, insbesondere mit Molekulargewichten oberhalb von 1 000 und  
35 bevorzugt oberhalb von 4 000, Polyvinylpyrrolidon, Copolymere, enthaltend N-Vinylpyrrolidon und Vinylacetat, und Gemische davon.

- Vorteilhaft für die Verwendung als polymeres Bindemittel sind solche Bindemittel, die einen K-Wert (nach H. Fikentscher, Cellu-  
40 lose-Chemie 13 (1932), S. 58-64 und 71-74) im Bereich zwischen 10 und 100, insbesondere zwischen 15 und 80 aufweisen.

- In besonderen Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Verfahrens kann das Cyclodextrin teilweise oder vollständig chemisch an das  
45 polymere Bindemittel gebunden vorliegen.

## 5

Das plastisch Gemisch w ist in der R gel einen G halt an polymere m Bindemittel im B reich von 5 bis 99,8 Gew.-%, vorzugsweise von 10 bis 98 Gew.-% und besonders bevorzugt von 15 bis 80 Gew.-% auf.

5

- Unter Wirkstoffen im Sinne der Erfindung sind alle Stoffe mit einer pharmazeutischen Wirkung und möglichst geringen Nebenwirkungen zu verstehen, sofern sie sich unter den Verarbeitungsbedingungen nicht wesentlich zersetzen. Die Wirkstoffmenge pro
- 10 Dosiseinheit und die Konzentration können je nach Wirksamkeit und Freisetzungsgeschwindigkeit in weiten Grenzen variieren. Die einzige Bedingung ist, dass sie zur Erzielung der gewünschten Wirkung ausreichen. So kann die Wirkstoffkonzentration im Bereich von 0,01 bis 60 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 30 Gew.-%, und insbesondere 1 bis 25 Gew.-% liegen. Auch Wirkstoff-Kombinationen
- 15 können eingesetzt werden. Wirkstoffe im Sinne der Erfindung sind auch Vitamine, Mineralstoffe und Pflanzenauszüge oder Pflanzenzubereitungen mit pharmazeutisch wirksamen Bestandteilen sowie Pflanzenbehandlungsmittel und Insektizide. Zu den Vitaminen gehören
- 20 die Vitamine der A-Gruppe, der B-Gruppe, worunter neben B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> und B<sub>12</sub> sowie Nicotinsäure und Nicotinamid auch Verbindungen mit Vitamin B-Eigenschaften verstanden werden, wie z. B. Adenin, Cholin, Pantothersäure, Biotin, Adenylsäure, Folsäure, Orotsäure, Pangamsäure, Carnitin, p-Aminobenzoessäure, myo-Inositol und
- 25 Liponsäure sowie Vitamin C, Vitamine der D-Gruppe, E-Gruppe, F-Gruppe, H-Gruppe, I- und J-Gruppe, K-Gruppe und P-Gruppe. Zu den Pflanzenauszügen oder Pflanzenzubereitungen zählen z. B. Pflanzentrockenextrakte, insbesondere Johanniskrautextrakt, Mariendistelextrakt, Kava-Kava-Extrakt, Schöllkrautextrakt, Gingko Biloba-Extrakt, und etherische Öle, insbesondere Knoblauchöl, Kamillenöl, Pfefferminzöl, Kümmelöl und Eukalyptusöl. Zu Wirkstoffen im Sinne der Erfindung gehören auch Peptidtherapeutika und
- 30 Impfstoffe.

- 35 Das erfindungsgemäße Verfahren ist beispielsweise zur Verarbeitung folgender Wirkstoffe beziehungsweise der pharmakologisch aktiven Salze davon geeignet:

- Acebutolol, Acetylcystein, Acetylsalicylsäure, Acyclovir,
- 40 Alfalcidol, Allantoin, Allopurinol, Alprazolam, Ambroxol, Amikacin, Amilorid, Aminoessigsäure, Amiodaron, Amitriptylin, Amlodipin, Amoxicillin, Ampicillin, Ascorbinsäure, Aspartam, Astemizol, At nolo, Beclomethason, B nexat, Benserazid, Benzalkonium-Hydrochlorid, Benzocain, Benzoesäure, Betamethason,
- 45 Bezafibrat, Biotin, Biperiden, Bisoprolol, Bromazepam, Bromhexin, Bromocriptin, Budesonid, Bufexamac, Bufomedil, Buspiron, Coffein, Campher, Captopril, Carbamazepin, Carbidopa,

- Carboplatin, C fachlor, Cefadroxil, C falexin, Cefazolin, Cefixim, Cefotaxim, Cefotiam, C ftazidim, Ceftriaxon, Cefuroxim, Chloramphenicol, Chlordiaz p xid, Chlorhexidin, Chlor-pheniramin, Chlortalidon, Cholin, Cyclosporin, Cilastatin, Cimetidin,
- 5 Ciprofloxacin, Cisapride, Cisplatin, Clarithromycin, Clävilansäure, Clomipramin, Clonazepam, Clonidin, Clotrimazol, Codein, Cholestyramin, Cromoglycinsäure, Cyanocobalamin, Cyproteron, Desogestrel, Dexamethason, Dexpanthenol, Dextromethorphan, Dextropropoxiphen, Diazepam, Diclofenac,
- 10 Digoxin, Digitoxin, Dihydrocodein, Dihydroergotamin, Dihydroergotoxin, Diltiazem, Diphenhydramin, Dipyridamol, Dipyrone, Disopyramid, Domperidon, Dopamin, Doxycyclin, Enalapril, Ephedrin, Epinephrin, Ergocalciferol, Ergotamin, Erythromycin, Estradiol, Ethinyloestradiol, Etoposid, Eucalyptus Globulus,
- 15 Famotidin, Felodipin, Fenofibrat, Fenoterol, Fentanyl, Flavin-Mononucleotid, Fluconazol, Flunarizin, Fluorouracil, Fluoxetin, Flurbiprofen, Folinsäure, Furosemid, Gallopamil, Gemfibrozil, Gentamicin, Gingko Biloba, Glibenclamid, Glipizid, Clozapin, Glycyrrhiza glabra, Griseofulvin, Guaifenesin,
- 20 Haloperidol, Heparin, Hyaluronsäure, Hydrochlorothiazid, Hydrocodon, Hydrocortison, Hydromorphon, Ipratropium-Hydroxid, Ibuprofen, Imipenem, Imipramin, Indomethacin, Iohexol, Iopamidol, Isosorbid-Dinitrat, Isosorbid-Mononitrat, Isotretinoin, Itraconazol, Iod, Ketotifen, Ketoconazol, Ketoprofen, Ketorolac,
- 25 Knoblauchöl, Labetalol, Lactulose, Lecithin, Levocarnitin, Levodopa, Levoglutamid, Levonorgestrel, Levothyroxin, Lidocain, Lipase, Lisinopril, Loperamid, Lorazepam, Lovastatin, Medroxyprogesteron, Menthol, Methotrexat, Methyldopa, Methylprednisolon, Metoclopramid, Metoprolol, Miconazol,
- 30 Midazolam, Minocyclin, Minoxidil, Misoprostol, Morphin, Multivitamin-Mischungen bzw. -Kombinationen und Mineralsalze, N-Methylephedrin, Naftidrofuryl, Naproxen, Neomycin, Nicardipin, Nicergolin, Nicotinamid, Nicotin, Nicotinsäure, Nifedipin, Nimodipin, Nitrazepam, Nitrendipin, Nitroglycerin, Nizatidin,
- 35 Norethisteron, Norfloxacin, Norgestrel, Nortriptylin, Nystatin, Ofloxacin, Omeprazol, Ondansetron, Pancreatin, Panthenol, Pantothensäure, Paracetamol, Penicillin G, Penicillin V, Pentoxifyllin, Phenobarbital, Phenoxymethylpenicillin, Phenylephrin, Phenylpropanolamin, Phenytoin, Piroxicam,
- 40 Polymyxin B, Povidon-Iod, Pravastatin, Prazepam, Prazosin, Prednisolon, Prednison, Propafenon, Propranolol, Prostaglandine, Proxyphyllin, Pseudoephedrin, Pyridoxin, Quinidin, Ramipril, Ranitidin, Reserpin, Retinol, Riboflavin, Rifampicin, Rutosid, Saccharin, Salbutamol, Salcatonin, Salicylsäure, Sel gilin,
- 45 Simvastatin, Somatropin, Sotalol, Spironolacton, Sucralfat, Sulbactam, Sulfamethoxazol, Sulfasalazin, Sulpirid, Tamoxifen, Tegafur, Teprenon, Terazosin, Terbutalin, Terfenadin,

T tracyclin, Th ophyllin, Thiamin, Ticlopidin, Timolol, Tran xamsäure, Tretin in, Triamcinolon-Acetonid, Triamter n, Trimethoprim, Troxerutin, Tiaprofensäure, Uracil, Valproinsäure, Vancomycin, Verapamil, Vitamin E, Zidovudin.

- 5 Bevorzugte Wirkstoffe sind Ibuprofen (als Racemat, Enantiomer oder angereichertes Enantiomer), Ketoprofen, Flurbiprofen, Benexat, Cefotiam, Chlordiazepoxid, Digitoxin, Tiaprofensäure, Knoblauchöl, Diazepam, Piroxicam, Itraconazol, Ketoconazol, Iod, 10 Nystatin, Prostaglandine, Hydrocortison, Dexamethason, Estradiol, Verapamil, Nifedipin, Nitroglycerin, Omeprazol, Ranitidin, Cyclosporin, Trandolapril und Peptidtherapeutika.

- Cyclodextrine im Sinne der Erfindung sind cyclische Oligo- oder 15 Polyzucker, z. B. sogenannte Cycloamylosen oder Cycloglucane, und analoge cyclische Kohlenhydrate, die z. B. in Angew. Chem. 92 (1980) S. 343 oder F. Vögtle, Supramolekulare Chemie, 2. Aufl., (1992) beschrieben sind. Geeignet sind vorzugsweise Cyclodex- trine, die eine geeignete Struktur für Wechselwirkungen mit Wirk- 20 stoffmolekülen, insbesondere im Sinne von Wirt-Gast-Systemen, aufweisen. Insbesondere sind solche Cyclodextrine geeignet, die aus 6, 7, 8 oder 9  $\alpha$ -1,4-glycosidisch verknüpften Glucoseeinhei- ten bestehen, die sogenannten  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - oder  $\delta$ -Cyclodextrine. Es sind auch höhere cyclodextrinanaloge Strukturen, die aus einer 25 größeren Anzahl von Glucosen oder ähnlichen Zuckern aufgebaut sind, denkbar und geeignet.

- Ebenfalls geeignet als Cyclodextrine sind modifizierte Cyclodex- trine, wie z. B. die Reaktionsprodukte, die durch Umsetzung von 30 Cyclodextrinen mit Alkylenoxiden, Alkylhalogeniden, Säurechlori- den, Epihalohydrinen, Isocyanaten oder halogenierten Carbonsäuren herstellbar sind. So eignen sich beispielsweise Umsetzungsprodukte von Cyclodextrinen mit Alkylenoxiden, wie Ethylenoxid, Propylenoxid, Butylenoxid oder Styroloxid. In den so 35 gebildeten Cyclodextrin-Polyethern können eine, mehrere oder alle Hydroxygruppen substituiert sein. In Abhängigkeit vom Substituti- onsgrad oder den Kettenlängen der Polyethereinheiten liegt der mittlere molare Substitutionsgrad, d. h. die Anzahl der Mole Alkylenoxid, mit denen ein Mol Cyclodextrin umgesetzt wird, in 40 der Regel zwischen 3 und 20 000, ist aber prinzipiell nicht nach oben beschränkt. Besonders geeignet sind beispielsweise die Um- setzungsprodukte von Cyclodextrinen mit Alkylierungsmitteln, wie  $C_1$ - bis  $C_{22}$ -Alkylhalog niden, z. B. Methylchlorid, Ethylchlorid, Isopropylchlorid, n-Butylchlorid, Isobutylchlorid, Benzylchlorid, 45 Laurylchlorid, Stearylchlorid, Methylbromid, Ethylbromid, n-Bu- tylbromid, und Dialkylsulfaten, wie z. B. Dimethylsulfat oder Di- thylsulfat. Die Umsetzung mit Alkylierungsreagenzien führt zu

- Cyclodextrinen, in denen eine, mehrere oder alle Hydroxygruppen durch Alkylethergruppen substituiert sind. Bei aus Glucoseinheiten aufgebauten Cyclodextrinen liegt der durchschnittliche Veretherungsgrad pro Glucoseeinheit in der Regel im Bereich von 0,5 bis 3, bevorzugt im Bereich von 0,1 bis 2,5 und besonders bevorzugt im Bereich von 1 bis 2. Insbesondere bevorzugt sind methylierte, ethylierte oder propylierte  $\alpha$ -,  $\beta$ - oder  $\gamma$ -Cyclodextrine mit einem mittleren Veretherungsgrad von 1,5 bis 2,2. Geeignet sind auch Cyclodextrinester, wie sie durch Umsetzung von Cyclodextrinen mit Säurechloriden, wie Carbonsäure- oder Sulfonsäurechloriden, erhältlich sind. Insbesondere geeignet sind Carbonsäurechloride, wie Acetylchlorid, Acrylsäurechlorid, Methacrylsäurechlorid oder Benzoylchlorid.
- 15 Ebenfalls geeignet sind polymermodifizierte Cyclodextrine, d. h. Cyclodextrine, die in die Hauptkette von Polymeren eingebaut sind und/oder Cyclodextrine, die an Seitenketten von Polymeren angelagert sind oder selbst Seitenketten von Polymeren darstellen. Polymermodifizierte Cyclodextrine, bei denen die enthaltenen Cyclodextrineinheiten in der Hauptkette des Polymers angeordnet sind, sind z.B. durch Umsetzung von Cyclodextrinen mit oder in Gegenwart von geeigneten Kupplungs- oder Vernetzungsreagenzien zugänglich, z. B. wie in Helv. Chim. Acta, Bd. 48, (1965), S. 1225, beschrieben. Polymermodifizierte Cyclodextrine, bei denen die Cyclodextrineinheiten Seitenkettenbestandteile sind oder als Seitenketten fungieren, sind z. B. durch Polymerisation von mit polymerisierbaren Gruppen modifizierten Cyclodextrinen mit weiteren Comonomeren zugänglich, z. B. durch Polymerisation von Cyclodextrin(meth)acrylaten in Gegenwart weiterer ethylenisch ungesättigter Monomere oder durch radikalisches Pfropfen von Cyclodextrin(meth)acrylaten auf Polymere mit freien Hydroxygruppen, wie z. B. Polyvinylalkohol. Eine weitere Möglichkeit zur Herstellung polymermodifizierter Cyclodextrine mit den Cyclodextrineinheiten an Seitengruppen oder als Seitengruppen von Polymeren stellt die Umsetzung von Cyclodextrinen, deprotonierten Cyclodextrinen oder ihren Alkalisalzen mit Polymeren, die komplementäre reaktive Gruppen aufweisen, wie z. B. Anhydrid-, Isocyanat-, Säurehalogenid- oder Epoxygruppen oder Halogene, dar.
- 40 Weitere geeignete polymermodifizierte Cyclodextrine und Verfahren zu ihrer Herstellung sind in der DE-A-196 12 768 beschrieben, auf die hiermit Bezug genommen wird.

Es können auch solche polymermodifizierten Cyclodextrine eingesetzt werden, bei denen der Polymeranteil der Polymermodifikation bereits das polymer Bindemittel darstellt.



Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn das Molekulargewicht solcher polymermodifizierten Cyclodextrine größer als 10 000, bevorzugt größer als 20 000 oder 50 000 ist. In diesen Fällen liegt das Cyclodextrin in chemisch an das polymere Bindemittel gebundener Form vor.

Bei polymermodifizierten Cyclodextrinen bzw. chemisch an das polymere Bindemittel gebundenen Cyclodextrinen mit Molekulargewichten von größer als 30 000 ist der Polymeranteil dem Gesamtpolymergehalt des plastischen Gemischs zuzurechnen. Bei polymermodifizierten Cyclodextrinen bzw. chemisch an das polymere Bindemittel gebundenen Cyclodextrinen mit Molekulargewichten von größer als 30 000 ist der Cyclodextrinanteil dem Gesamtcyclodextrinergehalt des plastischen Gemisches zuzurechnen. Beispiele für geeignete chemisch an das polymere Bindemittel gebundene Cyclodextrine sind entsprechend hochmolekulare polyalkylenethermodifizierte Cyclodextrine oder Cyclodextrin(meth)acrylat-Copolymere mit (Meth)acrylsäure, (Meth)acrylsäureestern, Vinylacetat und/oder N-Vinylpyrrolidon als Comonomere.

20

Das plastische Gemisch kann 0,1 bis 90 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 70 Gew.-% und besonders bevorzugt 1 bis 60 Gew.-% mindestens eines Cyclodextrins enthalten. Vorzugsweise wird die Menge an Cyclodextrin so gewählt, dass das Molverhältnis zwischen Wirkstoff und Cyclodextrin im Bereich von 0,1 bis 4,0, bevorzugt im Bereich von 0,5 bis 3 und besonders bevorzugt im Bereich von 0,8 bis 2,0 liegt. In bevorzugten Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Verfahrens hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Wirkstoff und Cyclodextrin in ungefähr äquimolaren Mengen einzusetzen.

Darüber hinaus können in dem erfindungsgemäßen Verfahren Hilfsstoffe eingesetzt werden, z. B. solche, die die Herstellung der Dosierungsformen erleichtern und/oder die Eigenschaften der erhaltenen Dosierungsformen verbessern.

Solche Hilfsstoffe sind z. B. übliche galenische Hilfsstoffe, deren Gesamtmenge bis zu 100 Gew.-%, bezogen auf das polymere Bindemittel, betragen kann, z. B. Streckmittel bzw. Füllstoffe, wie Silikate oder Kieselerde, Magnesiumoxid, Aluminiumoxid, Titanoxid, Methylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose, Zuckeralkohole, wie z. B. Mannit, Sorbit, Xylit und Isomalt, Talkum, Saccharose, Lactose, Getreide- oder Maisstärke, Kartoffelmehl, Polyvinylalkohol, insbesondere in einer Konzentration von 0,02 bis 50, vorzugsweise 0,20 bis 20 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches;

## 10

Schmiermittel und Trennmittel wie Magnesium-, Aluminium- und Calciumstearat, Talkum und Silicone, sowie tierische oder pflanzliche Fette, insbesondere in hydrierter Form und solche, die bei Raumtemperatur fest sind. Diese Fette haben vorzugsweise einen Schmelzpunkt von 30 °C oder höher. Bevorzugt sind Triglyceride der C<sub>12</sub>-, C<sub>14</sub>-, C<sub>16</sub>- und C<sub>18</sub>-Fettsäuren. Auch Wachse, wie Carnaubawachs, sind brauchbar. Diese Fette und Wachse können vorteilhaft alleine oder zusammen mit Mono- und/oder Diglyceriden oder Phosphatiden, insbesondere Lecithin, zugemischt werden. Die Mono- und Diglyceride stammen vorzugsweise von den oben erwähnten Fettsäuretypen ab. Die Gesamtmenge an Schmier- und Trennmitteln beträgt vorzugsweise 0,1 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Masse für die jeweilige Schicht;

15 Fließmittel, z.B. Aerosil, in einer Menge von 0,1 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches;

Farbstoffe, wie Azofarbstoffe, organische oder anorganische Pigmente oder Farbstoffe natürlicher Herkunft, wobei anorganische Pigmente in einer Konzentration von 0,001 bis 10, vorzugsweise 0,5 bis 3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches bevorzugt sind;

25 Stabilisatoren, wie Antioxidanzien, Lichtstabilisatoren, Hydroperoxid-Vernichter, Radikalfänger, Stabilisatoren gegen mikrobiellen Befall.

Ferner können Netz-, Konservierungs-, Spreng-, Adsorptions- und Formtrennmittel sowie Tenside, vorzugsweise anionische und nicht-ionische, wie z. B. Seifen und seifenähnliche Tenside, Alkylsulfate und -sulfonate, Salze von Gallensäuren, alkoxylierte Fettalkohole, alkoxylierte Alkylphenole, alkoxylierte Fettsäuren und Fettsäureglycerinester, die alkoxyliert sein können, und Solubilisierungsmittel, wie Cremophor (polyethoxyliertes Ricinusöl), Gelosire, Vitamin E-TPGS und Tween (ethoxylierte Sorbitanfettsäureester), zugesetzt werden (vgl. z. B. H. Sucker et al. Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart 1978).

Unter Hilfsstoffen im Sinne der Erfindung sind auch Substanzen zur Herstellung einer festen Lösung mit dem pharmazeutischen Wirkstoff zu verstehen. Diese Hilfsstoffe sind beispielsweise Pentaerythrit und Pentaerythrittetraacetat, Harnstoff, Phosphatide, wie Lecithin, Polymere, wie z. B. Polyethylen- bzw. Polypropylnoxide und der n-Blockcopolymere (Poloxamere), Homo- und Copolymere des Vinylpyrrolidons, insbesondere Copolymere von Vinylpyrrolidon und Vinylacetat, Poly(meth)acrylate (z. B. Eudragit-Typen), Tenside wie Polyoxyethylen-40-stearat sowie Zitronen-

und Bernsteinsäure, Gallensäuren, Sterine und andere, wie z. B. bei J. L. Ford, Pharm. Acta Helv. 61, (1986), S. 69-88, angegeben.

5 Als pharmazeutische Hilfsstoffe gelten auch Zusätze von Basen und Säuren zur Steuerung der Löslichkeit eines Wirkstoffes (siehe beispielsweise K. Thoma et al., Pharm. Ind. 51, (1989), S. 98-101).

10 Die einzigen Voraussetzungen für die Eignung von Hilfsstoffen sind ausreichende Temperaturstabilität und die Kompatibilität mit dem verwendeten Wirkstoff.

Für die Bildung des plastischen Gemischs ist es erforderlich, die  
15 Bestandteile, nämlich mindestens ein thermoplastisches, physiologisch verträgliches Bindemittel und mindestens einen Wirkstoff und mindestens ein Cyclodextrin zu vermischen und in den plastischen Zustand zu überführen. Vorzugsweise erfolgt die Bildung des plastischen Gemischs ohne Zusatz eines Lösungsmittels. Lösungsmittel im Sinne der Erfindung sind niedermolekulare flüchtige  
20 Flüssigkeiten, z. B. Wasser, C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Monoalkohole und deren Ether, Ester von C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Monoalkanolen mit C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Carbonsäuren, Alkane, Aromaten und substituierte Aromaten mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen und chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie z. B.  
25 Methylenchlorid. Ein weiteres brauchbares Lösungsmittel ist flüsiges CO<sub>2</sub>.

In bestimmten Fällen kann es vorteilhaft sein, Wirkstoffe und/oder Hilfsstoffe als Lösung oder Suspension in einem Lösungsmittel, z. B. einem der vorgenannten Lösungsmittel, bei der Bildung  
30 des plastischen Gemischs zuzugeben. Beispielsweise kommen pharmazeutische Wirkstoffe häufig in Form eines Salzes, das im Allgemeinen wasserlöslich ist, zur Anwendung. Wasserlösliche Wirkstoffe können daher als wässrige Lösung eingesetzt werden oder  
35 vorzugsweise in die wässrige Lösung oder Dispersion des Bindemittels aufgenommen werden. Entsprechendes gilt für Wirkstoffe, die in einem der genannten Lösungsmittel löslich sind, wenn die flüssige Form der zur Anwendung kommenden Komponenten auf einem organischen Lösungsmittel basiert. Die erfindungsgemäß einzusetzenden  
40 Komponenten können geringe Mengen der vorgenannten Lösungsmittel enthalten, z. B. aufgrund von Hygroskopie, Lösungsmittelausschlüssen oder Kristallwasser. Der Gesamtlösungsmittelgehalt des plastischen Gemischs liegt vorzugsweise unter 15 %, insbesondere unter 10 % und besonders bevorzugt unter 5 %.

## 12

- Die Bildung des plastischen Gemischs kann durch Aufschmelzen oder auch durch Kneten, Vermischen oder Homogenisieren unterhalb der Schmelztemperatur des Bindemittels durchgeführt werden. Vorzugsweise bildet man das plastische Gemisch bei Temperaturen unterhalb von 220 °C. Vorzugsweise erfolgt die Bildung des plastischen Gemischs nicht durch Anteigen oder partielles Lösen einer oder mehrerer Komponenten (d. h. Bindemittel, Wirkstoff und/oder Cyclodextrin) mit Flüssigkeiten oder Lösungsmitteln, wie z. B. die oben genannten, sondern hauptsächlich oder ausschließlich
- 10 durch thermische oder thermisch-mechanische Einwirkung auf die Komponente(n) (d. h. durch thermisches Plastifizieren). Bevorzugt erfolgt die Bildung des plastischen Gemischs durch Extrusion, besonders bevorzugt durch Schmelzextrusion. Die Verfahrensschritte des Plastifizierens können auf an sich bekannte Art und Weise
- 15 durchgeführt werden, beispielsweise wie in der EP-A-0 240 904, EP-A-0 337 256, EP-A-0358 108, WO 97/15290 und WO 97/15291 beschrieben. Auf den Inhalt dieser Publikationen wird hiermit Bezug genommen.
- 20 Die Komponenten, d. h. Bindemittel, Wirkstoff und Cyclodextrin und gegebenenfalls Hilfsstoffe, können zuerst vermischt und dann in den plastischen Zustand überführt und homogenisiert werden. Insbesondere bei Verwendung von empfindlichen Wirkstoffen hat es sich aber als bevorzugt erwiesen, zuerst das polymere Bindemittel
- 25 und das Cyclodextrin, gegebenenfalls zusammen mit üblichen pharmazeutischen Additiven in den plastischen Zustand überzuführen und vorzuvermischen, wobei die Apparaturen, wie Rührkessel, Rührwerke, Feststoffmischer etc., gegebenenfalls im Wechsel betrieben werden und dann den (die) empfindlichen Wirkstoff(e) in "Intensivmischen" in plastischer Phase bei sehr kleinen Verweilzeiten einzumischen (homogenisieren). Der (die) Wirkstoff(e) kann (können) in fester Form oder als Lösung, Suspension oder Dispersion eingesetzt werden.
- 30
- 35 In bestimmten Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Verfahrens kann es vorteilhaft sein, erst ein plastisches Gemisch aus Bindemittel und Wirkstoff und gegebenenfalls Hilfsstoffen zu bilden und zu diesem das Cyclodextrin zu geben. Diese Vorgehensweise kann insbesondere dann vorteilhaft sein, wenn der Wirkstoff
- 40 weichmacherähnliche Eigenschaften besitzt und die dadurch erreichbare Erniedrigung der Gesamtverfahrenstemperatur wünschenswert ist.

In bestimmten Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Verfahrens

45 kann es vorteilhaft sein, erst Wirkstoff und Cyclodextrin zu vermischen und zu dem plastifizierten Bindemittel zu geben. Diese

Vorgehensweise kann insbesondere dann vorteilhaft sein, wenn der Wirkstoff und/oder der das Cyclodextrin thermisch labil ist (sind).

Das Plastifizieren, Aufschmelzen und/oder Vermischen erfolgt in einer für diesen Zweck üblichen Vorrichtung. Besonders geeignet sind Extruder oder beheizbare Behälter mit Rührwerk, z. B. Knetter, (wie der unten noch erwähnten Art).

Als Mischapparat sind auch solche Vorrichtungen brauchbar, die in der Kunststofftechnologie zum Mischen eingesetzt werden. Geeignete Vorrichtungen sind beispielsweise beschrieben in "Mischen beim Herstellen und Verarbeiten von Kunststoffen", H. Pahl, VDI-Verlag, 1986. Besonders geeignete Mischapparaturen sind Extruder und dynamische und statische Mischer, sowie Rührkessel, einwellige Rührwerke mit Abstreifvorrichtungen, insbesondere sogenannte Pastenrührwerke, mehrwellige Rührwerke, insbesondere PSDM-Mischer, Feststoffmischer sowie vorzugsweise Misch-Knetreaktoren (z. B. ORP, CRP, AP, DTB der Firma List oder Reactotherm der Firma Krauss-Maffei oder Ko-Knetter der Fa. Buss), Doppelmuldenknetter (Trogmischer) und Stempelknetter (Innenmischer) oder Rotor/Stator-Systeme (z. B. Dispax der Firma IKA).

Bei empfindlichen Wirkstoffen erfolgt vorzugsweise zunächst das Überführen des polymeren Bindemittels und des Cyclodextrins in den plastischen Zustand in einem Extruder und anschließend das Zumischen des Wirkstoffs in einem Misch-Knetreaktor. Bei weniger empfindlichen Wirkstoffen kann man dagegen zum intensiven Dispergieren des Wirkstoffs ein Rotor/Stator-System einsetzen.

Das Beschicken der Mischvorrichtung erfolgt je nach deren Konzeption kontinuierlich oder diskontinuierlich in üblicher Weise. Pulverförmige Komponenten können im freien Zulauf, z. B. über eine Differentialdosierwaage eingeführt werden. Plastische Massen können direkt aus einem Extruder eingespeist oder über eine Zahnradpumpe, die insbesondere bei hohen Viskositäten und hohen Drücken von Vorteil ist, zugespeist werden. Flüssige Medien können über ein geeignetes Pumpenaggregat zudosiert werden.

Das durch Vermischen und Überführen des Bindemittels, gegebenenfalls des Wirkstoffes und/oder Cyclodextrins und gegebenenfalls des Additivs oder der Additive, in den plastischen Zustand erhaltene Gemisch ist teigig, zähflüssig oder dünnflüssig (thermoplastisch) und daher auch extrudierbar. Die Glasübergangstemperatur des Gemisches liegt vorzugsweise unter der Zersetzungstemperatur aller in dem Gemisch enthaltenen Komponenten.

## 14

Die Verfahrensschritte V rmisch n und Aufschmelzen könn n in d r-  
s lben Apparatur d r in zwei oder mehr r n getrennt arb itenden  
Vorrichtungen ausgeführt werden. Di Zubereitung einer Vormi-  
schung kann in einer der oben beschriebenen üblichen Mischvor-  
5 richtungen durchgeführt werden. Eine solche Vormischung kann dann  
direkt, z. B. in einen Extruder, eingespeist und anschließend ge-  
gebenenfalls unter Zusatz weiterer Komponenten extrudiert werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren erlaubt es, als Extruder Ein-  
10 schneckenmaschinen, kämmende Schneckenmaschinen oder auch Mehr-  
welleextruder, insbesondere Zweischnecken-Extruder, gleichsinnig  
oder gegensinnig drehend und gegebenenfalls mit Knetscheiben aus-  
gerüstet, einzusetzen. Wenn bei der Extrusion ein Lösungsmittel  
verdampft werden muss, sind die Extruder im Allgemeinen mit einem  
15 Verdampfungsteil ausgerüstet. Besonders bevorzugt sind Extruder  
der ZKS-Baureihe von Werner u. Pfleiderer.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren können auch mehrschichtige  
cyclodextrinhaltige Dosierungsformen durch Koextrusion herge-  
20 stellt werden, wobei mehrere Gemische aus den oben beschriebenen  
Komponenten, von denen mindestens eins Cyclodextrin(e) enthält,  
bei der Extrusion so in einem Werkzeug zusammengeführt werden,  
dass sich der gewünschte Schichtaufbau der mehrschichtigen Dosie-  
rungsform ergibt. Vorzugsweise verwendet man verschiedene Binde-  
25 mittel für verschiedene Schichten.

Mehrschichtige Dosierungsformen umfassen vorzugsweise zwei oder  
drei Schichten. Sie können in offener oder geschlossener Form  
vorliegen, insbesondere als offene oder geschlossene Mehrschicht-  
30 tabletten.

Das Ausformen erfolgt durch Koextrusion, wobei die Gemische aus  
den einzelnen Extrudern oder anderen Aggregaten in ein gemeinsa-  
mes Koextrusionswerkzeug geführt und ausgetragen werden. Die Form  
35 der Koextrusionswerkzeuge richtet sich nach der gewünschten Do-  
sierungsform. Beispielsweise sind Werkzeuge mit ebenem Austritts-  
spalt, sogenannte Breitschlitzwerkzeuge, und Werkzeuge mit kreis-  
ringspaltförmigem Austrittsquerschnitt geeignet. Die Düsenausle-  
gung erfolgt dabei in Abhängigkeit von dem zur Anwendung kommen-  
40 den polymeren Bindemittel und der gewünschten Dosierungsform.

Das polymere Bindemittel muss sich in der Gesamtmischung aller  
Komponenten im Bereich von 30 bis 200 °C, vorzugsweise 40 bis  
170 °C in einen plastischen Zustand überführen lassen. Di Glas-  
45 übergangstemperatur der Mischung muss daher unter 220 °C, vorzugs-  
weise unter 180 °C liegen. Erforderlichenfalls wird sie durch üb-  
liche, pharmakologisch akzeptable weichmachende Hilfsstoffe her-

## 15

abgesetzt. Die Menge an Weichmacher b trägt höchstens 30 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht von Bindemittel und Weichmacher, damit lagerstabile Arzneiformen gebildet werden, die keinen kalten Fluss zeigen. Vorzugsweise aber enthält das Gemisch keinen Weichmacher.

Beispiele für derartige Weichmacher sind:

- organische, vorzugsweise schwerflüchtige Verbindungen, wie z. B. C<sub>7</sub>- bis C<sub>30</sub>-Alkanole, Ethylenglykol, Propylenglykol, Glycerin, Trimethylolpropan, Triethylenglykol, Butandiole, Pentanole, wie Pentaerythrit und Hexanole, Polyalkylenglykole, vorzugsweise mit einem Molekulargewicht von 200 bis 1 000, wie z. B. Polyethylenglykole, Polypropylenglykole und Polyethylenpropylenglykole, Silicone, aromatische Carbonsäureester (z. B. Dialkylphthalate, Trimellithsäureester, Benzoessäureester, Terephthalsäureester) oder aliphatische Dicarbonsäureester (z. B. Dialkyladipate, Sebacinsäureester, Azelainsäureester, Zitronen- und Weinsäureester), Fettsäureester, wie Glycerinmono-, Glycerindi- oder Glycerintriacetat oder Natriumdiethylsulfosuccinat. Die Konzentration an Weichmacher beträgt im Allgemeinen 0,5 bis 15, vorzugsweise 0,5 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des plastischen Gemisches.

In bevorzugten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung setzt man zur Herstellung des plastischen Gemisches

- a) 0,5 bis 30 Gew.-% mindestens eines Wirkstoffs,
- b) 0,5 bis 70 Gew.-% mindestens eines Cyclodextrins,
- c) 10 bis 98 Gew.-% mindestens eines polymeren Bindemittels und
- d) 0 bis 50 Gew.-% übliche Hilfsmittel ein.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann vorteilhaft ganz oder teilweise unter sterilen Arbeitsbedingungen durchgeführt werden, z. B. in Reinräumen und unter Verwendung sterilisierter Geräte, wie z. B. Waagen, Mischern, Extrudern und Formungsmaschinen, wie Kalandern, Quetschvorrichtungen und Zerkleinern. Die Einsatzstoffe können entweder in sterilisierter Form, gegebenenfalls unter Zugabe geeigneter antibakterieller und/oder antiviraler Hilfsstoffe, in das Verfahren eingebracht werden und/oder die Verfahrensbedingungen, insbesondere die Temperatur, so gewählt werden, dass sterile erfindungsgemäße Dosierungsformen erhalten werden. Die erhaltenen sterilen Dosierungsformen können anschließend vorteilhaft unter ebenfalls sterilen Bedingungen weiterverarbeitet werden, z. B. zu parenteralen Präparaten, oder direkt verpackt werden, z. B. durch Verblistern oder Einschweißen. Die Formgebung und das Verpacken kann auch gleichzeitig durchgeführt werden, insbesondere wenn die Formgebung des plastischen Gemisches durch

Kalandrien mittels Formwalzen durchgeführt wird. Dazu bringt man zusätzlich zu dem plastischen Gemisch als Folien vorliegende Materialien jeweils zwischen Schmelze und Formwalze, wodurch gleichzeitig mit der Formung des plastischen Gemischs zu Dosierungsformen eine Umhüllung und/oder eine Verpackung der Dosierungsform erreicht werden kann, wie in der WO-96/19963 beschrieben, auf die hiermit Bezug genommen wird.

Im Einzelnen kann es bei dem erfindungsgemäßen Verfahren zur Ausbildung von festen Lösungen kommen. Der Begriff "feste Lösungen" ist dem Fachmann geläufig, beispielsweise aus der eingangszitierten Literatur. In festen Lösungen von Cyclodextrin-Wirkstoff-Komplexen oder Wirkstoffen und/oder Cyclodextrinen in Polymeren liegen Cyclodextrin-Wirkstoff-Komplex oder Wirkstoff und/oder Cyclodextrin molekulardispers im Polymer vor.

Ein weiterer Vorteil der vorliegenden Erfindung ist, dass mit diesem Verfahren feste Dosierungsformen herstellbar sind, in denen der (die) Wirkstoff(e) mit dem (den) Cyclodextrin(en) wechselwirken, z. B. in Form einer Bildung von Cyclodextrin-Wirkstoff-Komplexen. Bevorzugte Cyclodextrin-Wirkstoff-Komplexe sind sogenannte Einschluss- oder Wirt-Gast-Komplexe. Die Bildung solcher Komplexe kann durch Einlagerung von Wirkstoffen in Kavitäten von Cyclodextrinaggregaten, z. B. durch sogenannte molekulare Verkapselung oder durch stöchiometrische oder angenähert stöchiometrische Wechselwirkung von einem oder mehreren Wirkstoffmolekülen mit einem oder mehreren Cyclodextrinmolekülen erfolgen.

Die erfindungsgemäßen Dosierungsformen zeigen bessere Freisetzungseigenschaften, erhöhte Stabilität der enthaltenen Wirk- und Hilfsstoffe und/oder verbesserte sensorische Eigenschaften, z. B. Aussehen, Geruch und/oder Geschmack.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann vorteilhaft bei Temperaturen unterhalb von 200 °C und bevorzugt unterhalb von 170 °C, aber oberhalb von Raumtemperatur (25 °C), vorzugsweise oberhalb von 40 °C, durchgeführt werden. Insbesondere führt man das Verfahren in einem Temperaturintervall durch, das sich 40 °C, bevorzugt 30 °C und besonders bevorzugt 20 °C von der Erweichungstemperatur des Gemischs der Komponenten beziehungsweise den Schmelzpunkt der zuerst plastifizierten Hauptkomponente(n) nach oben oder unten erstreckt. Insbesondere vorteilhaft ist, dass mit dem erfindungsgemäßen Verfahren bei den vorgenannten Temperaturen Cyclodextrin-Wirkstoff-Komplexe beziehungsweise Cyclodextrin-Wirkstoff-Komplexhaltige feste Dosierungsformen entstehen können.



In den mit dem erfindungsgemäßen Verfahren herstellbaren Dosierungsformen können 0 bis 100 %, vorzugsweise 0,1 bis 99,5 % und insbesondere 5 bis 99 % des oder der Wirkstoffe als Cyclodextrin-Wirkstoff-Komplex vorliegen. In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens liegen wenigstens 10 %, insbesondere wenigstens 30 % des eingesetzten Wirkstoffs in Form eines Cyclodextrin-Wirkstoff-Komplexes vor. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens liegt der Wirkstoff im Wesentlichen vollständig in Form eines Cyclodextrin-Wirkstoff-Komplexes vor.

Das erfindungsgemäße plastische Gemisch eignet sich, gegebenenfalls nach dem Abkühlen oder Erstarren, für alle gängigen Verfahren zur Herstellung fester Dosierungsformen, wie Granulieren, Mahlen, Pressen, Formgießen, Spritzgießen, Tablettieren unter Druck, Tablettieren unter Druck und Wärme und insbesondere für die Extrusion beziehungsweise Schmelzextrusion.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren lassen sich eine Vielzahl von festen Dosierungsformen formen. So lassen sich z. B. durch Mahlen oder Zerkleinern des erstarrten oder zumindest teilweise erstarrten plastischen Gemischs Pulver oder Granulate herstellen, die entweder direkt zur Therapie eingesetzt oder gegebenenfalls unter Zugabe üblicher Hilfsstoffe, zu Pellets, Tabletten, Zäpfchen, Implantaten und parenteralen Präparaten weiterverarbeitet werden können.

Vorzugsweise werden mit dem erfindungsgemäßen Verfahren Dosierungsformen vor dem Erstarren des plastischen Gemischs geformt, die, gegebenenfalls nach Beschichten, Coaten, Dragieren oder mit einem Film überziehen, in therapeutisch einsetzbarer Form anfallen.

Die Formung zur Dosierungsform vor dem Erstarren kann in Abhängigkeit von der Viskosität des plastischen Gemischs auf vielfältige Weise erfolgen, z. B. durch Formgießen, Spritzgießen, Pressen, Quetschen oder Kalandrieren. Dazu wird das vorstehend beschriebene plastische Gemisch im erfindungsgemäßen Verfahren einem oder mehreren Formungsschritten zugeführt. Das Zuführen kann durch Pressen, Pumpen, z. B. mit Zahnradpumpen, oder vorzugsweise mit einem Extruder erfolgen.

Besonders bevorzugt wird das plastische Gemisch in einem oder mehreren, bevorzugt einem, Extruder gebildet und mit diesem oder einem nachgeschalteten Extruder den Formungsschritten zugeführt. In vielen Fällen hat es sich als vorteilhaft herausgestellt, schräg abwärts zu extrudieren und/oder gegebenenfalls eine Füh-

## 18

rungrinne zum Transport des Extrudats vorzuziehen, um einen sicheren Transport zu gewährleisten und ein Abrutschen des extrudierten Strangs zu verhindern. In Abhängigkeit von der Anzahl und Verträglichkeit der einzusetzenden Wirkstoffe und/oder Cyclodextrin-Wirkstoffkomplexe können vorteilhaft auch mehrschichtige Extrudate, z. B. Coextrudate, wie in der WO 96/19963 beschrieben, bei dem erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzt werden.

Der erste Formungsschritt erfolgt vorteilhaft beim Austrag des Extrudats aus dem Extruder durch geeignet geformte Düsen, Blenden oder sonstige Austrittsöffnungen, z. B. durch eine Lochblende, eine Runddüse oder eine Breitschlitzdüse. In der Regel wird so kontinuierlich ein Strangextrudat mit vorzugsweise konstantem Querschnitt, z. B. in Form eines Bandes oder eines Stranges, vorzugsweise mit rundem, ovalem, abgerundetem oder flachem und breitem Querschnitt, erhalten.

Geeignete nachgeschaltete Formungsschritte für Extrudate sind z. B. der Kaltabschlag, d. h. das Schneiden beziehungsweise Zerschneiden des Stranges nach zumindest teilweisem Erstarren, der Heißabschlag, d. h. das Zerschneiden beziehungsweise Zerschneiden des Stranges in noch plastischer Form oder das Abquetschen des noch plastischen Strangs in einer Quetschvorrichtung. Mit Heiß- oder Kaltabschlag lassen sich z. B. Granulate (Heiß- oder Kaltgranulierung) oder Pellets erhalten. Die Heißgranulierung führt in der Regel zu Dosierungsformen (Tabletten oder Pellets) mit einem Durchmesser von 0,1 bis 10 mm, während die Kaltgranulierung normalerweise zu zylinderförmigen Produkten mit einem Verhältnis von Länge zu Durchmesser von 1 bis 10 und einem Durchmesser von 0,5 bis 10 mm führt. So können einschichtige, bei Anwendung der Koextrusion aber auch offene oder geschlossene mehrschichtige Dosierungsformen hergestellt werden, beispielsweise Oblongtabletten, Dragees, Pastillen und Pellets. Die Dosierungsformen können in einem nachgeschalteten Verfahrensschritt nach üblichen Methoden mit einem Coating versehen werden. Geeignete Materialien für Filmüberzüge sind die als polymere Bindemittel genannten Polymere, insbesondere Polyacrylate, wie die Eudragit-Typen, Celluloseester, wie die Hydroxypropylcellulosephthalate, sowie Celluloseether, wie Ethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose oder Hydroxypropylcellulose und Gelatine. Auch weitere Formungsschritte können sich anschließen, wie z. B. die Arrondierung oder Verrundung der durch den Heiß- oder Kaltabschlag erhaltenen Pellets mittels Arrondiervorrichtungen, wie in der DE-A-196 29 753 beschrieben.

Besonders bevorzugt werden alle Formungsschritte am noch plastischen Gemisch oder noch plastischen Extrudat durchgeführt. Neben dem Heißabschlag, gegebenenfalls mit nachfolgendem Arrondieren, eignet sich insbesondere ein Verfahren zur Herstellung der festen Dosierungsformen, bei dem man das plastische Gemisch in einem Formkalandar zur Dosierungsform formt. Dazu wird ein noch plastisches Gemisch oder ein noch plastisches Extrudat einem geeigneten Formkalandar zugeführt. Geeignete Formkalandar weisen zur Formung in der Regel Formwalzen und/oder Bänder auf, wobei mindestens eine der Formwalzen und/oder mindestens eines der Bänder Vertiefungen zur Aufnahme und Formung des plastischen Gemischs aufweist. Vorzugsweise verwendet man einen Formkalandar mit gegenläufig rotierenden Formwalzen, wobei mindestens eine der Formwalzen auf ihrer Oberfläche Vertiefungen zur Aufnahme und Formung des plastischen Gemischs aufweist. Geeignete Formkalandar und Formwalzen enthaltende Vorrichtungen sind allgemein beispielsweise in der EP-A-0 240 904, EP-A-0 240 906 und WO 96/19962, geeignete Bänder und Bänder enthaltende Vorrichtungen allgemein beispielsweise in der EP-A-0 358 105 offenbart, auf die hiermit Bezug genommen wird.

Die Formgebung des noch plastischen Gemischs oder noch plastischen Extrudats erfolgt vorzugsweise bei Temperaturen unterhalb von 220 °C, besonders bevorzugt unterhalb von 180 °C und ganz besonders bevorzugt unterhalb von 150 °C, wie z. B. in den zur Bildung des plastischen Gemischs notwendigen Temperaturbereichen oder bei niedrigeren Temperaturen. Wenn die Formung bei niedrigeren Temperaturen erfolgt, erfolgt sie vorteilhaft 5 bis 70 °C, bevorzugt 10 bis 50 °C und besonders bevorzugt 15 bis 40 °C unterhalb der höchsten bei der Bildung des plastischen Gemischs erreichten Temperatur, vorzugsweise jedoch oberhalb der Erstarrungstemperatur des plastischen Gemischs.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine feste, im Wesentlichen von aliphatischen C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-Di- und Tricarbonsäuren und aromatischen C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Monocarbonsäuren freie Dosierungsform, die erhältlich ist durch ein wie zuvor beschriebenes Verfahren. Die Dosierungsform kann gegebenenfalls organische Säuren, wie aliphatische C<sub>1</sub>-C<sub>32</sub>-Monocarbonsäuren, Aminosäuren und Aminosäurederivate enthalten. Besonders bevorzugt ist die erfindungsgemäße Dosierungsform im Wesentlichen frei von Säuren.

Vorzugsweise liegen in den erfindungsgemäßen Dosierungsformen mindestens 10 Gew.-% des Wirkstoffs in Form eines Cyclodextrin-Wirkstoff-Komplexes vor.

## 20

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung illustrieren ohne sie zu beschränken.

## 5 Beispiele

Die Extrusion erfolgte jeweils mit einem Zweischnellenextruder ZKS-30 der Firma Werner und Pfleiderer mit fünf Schüssen unter den in dem jeweiligen Beispiel angegebenen Bedingungen.

10

## Vergleichsbeispiel 1

475 g Polyethylenglykol PEG 6000 wurden mit 25 g  $\beta$ -Estradiol extrudiert und zu 1 000 mg-Oblong-Tabletten kalandriert. Die Extrusion erfolgte unter folgenden Bedingungen:

15

Schuss 1 20 °C

Schuss 2 40 °C

Schuss 3 50 °C

20 Schuss 4 60 °C

Schuss 5 50 °C

Düse 42 °C

Die Freisetzung des Wirkstoffs aus den Tabletten wurde nach dem Paddle-Modell (USP; 0,1 M Salzsäure; pH 1,0; 150 Upm) untersucht. Sie betrug nach 10 Minuten 8 % und nach 20 und 30 Minuten immer noch unter 10 %.

25

## Vergleichsbeispiel 2

30

Bei einer aus Vergleichsbeispiel 1 erhaltenen Dosierungsform wurde die Freisetzung des Wirkstoffs aus den Tabletten unter den analogen Bedingungen (USP; 0,1 M Salzsäure; pH 1,0; 150 Upm) bestimmt, jedoch wurde dem Prüfmedium zuvor 150 mg  $\beta$ -Cyclodextrin W7M1.8 (Fa. Wacker, methyliertes  $\beta$ -Cyclodextrin mit einem Methylierungsgrad von 1,8) zugesetzt. Die Freisetzung betrug nach 10 Minuten 8 %, nach 20 Minuten 24 % und nach 30 Minuten 29 %.

35

## Beispiel 1

40

400 g Polyethylenglykol PEG 6000 wurden mit 25 g  $\beta$ -Estradiol und 75 g  $\beta$ -Cyclodextrin W7M1.8 (Fa. Wacker) extrudiert und zu 1 000 mg-Oblong-Tabletten kalandriert.

45 Die Extrusion erfolgte unter folgenden Bedingungen:

Schuss 1	20 °C
Schuss 2	40 °C
Schuss 3	50 °C
Schuss 4	60 °C
5 Schuss 5	50 °C
Düse	42 °C

Die Freisetzung des Wirkstoffs aus den Tabletten wurde nach dem Paddle-Modell (USP; 0,1 M Salzsäure; pH 1,0; 150 Upm) untersucht.  
10 Sie betrug nach 10 Minuten 48 %, nach 20 Minuten 77 % und nach 30 Minuten 80 %.

#### Vergleichsbeispiel 3

15 400 g Polyethylenglykol PEG 6000 wurden mit 100 g Ibuprofen extrudiert und zu 1 000 mg-Oblong-Tabletten kalandriert.

Die Extrusion erfolgte unter folgenden Bedingungen:

20 Schuss 1	20 °C
Schuss 2	40 °C
Schuss 3	50 °C
Schuss 4	60 °C
Schuss 5	50 °C
25 Düse	42 °C

Die Freisetzung des Wirkstoffs aus den Tabletten wurde nach dem Paddle-Modell (USP; 0,1 M Salzsäure; pH 1,0; 150 Upm) untersucht.  
30 Sie betrug nach 20 Minuten 6 %, nach 60 Minuten 5 % und nach 120 Minuten 7 %.

#### Vergleichsbeispiel 4

Bei einer aus Vergleichsbeispiel 3 erhaltenen Dosierungsform  
35 wurde die Freisetzung des Wirkstoffs aus den Tabletten unter den analogen Bedingungen (USP; 0,1 M Salzsäure; pH 1,0; 150 Upm) bestimmt, jedoch wurde dem Prüfmedium zuvor 150 mg  $\beta$ -Cyclodextrin W7M1.8 zugesetzt. Die Freisetzung betrug nach 10 Minuten 8 %, nach 20 Minuten 24 % und nach 30 Minuten 29 %.

40

Die Freisetzung des Wirkstoffs aus den Tabletten wurde nach dem Paddle-Modell (USP; 0,1 M Salzsäure; pH 1,0; 150 Upm) untersucht.  
Sie betrug nach 20 Minuten 6 %, nach 60 Minuten 9 % und nach 120 Minuten 15 %.

45

**Beispiel 2**

250 g Polyethylenglykol PEG 6000 wurden mit 100 g Ibuprofen und 150 g  $\beta$ -Cyclodextrin W7M1.8 extrudiert und zu 1 000 mg-oblong-Tabletten kalandriert.

Die Extrusion erfolgte unter folgenden Bedingungen:

	Schuss 1	20 °C
10	Schuss 2	40 °C
	Schuss 3	50 °C
	Schuss 4	60 °C
	Schuss 5	50 °C
	Düse	42 °C

15

Die Freisetzung des Wirkstoffs aus den Tabletten wurde nach dem Paddle-Modell (USP; 0,1 M Salzsäure; pH 1,0; 150 Upm) untersucht. Sie betrug nach 20 Minuten 18 %, nach 60 Minuten 24 % und nach 120 Minuten 26 %.

20

25

30

35

40

45

RECEIVED  
ART 34/ADT

0050/49727

22

We claim:

1. A process for producing solid dosage forms comprising as  
5 components at least one physiologically tolerated polymeric  
binder, at least one active ingredient and at least one  
cyclodextrin, wherein the components are mixed and  
plasticized at a temperature below 220°C without adding a  
10 solvent and the resulting plastic mixture is shaped to the  
dosage form.
2. A process as claimed in claim 1, wherein the molar ratio  
between active ingredient and cyclodextrin is in the range  
from 0.1 to 4.0.
- 15 3. A process as claimed in either of the preceding claims,  
wherein the plastic mixture is produced by employing
  - a) 0.5 to 30% by weight of at least one active ingredient,
  - 20 b) 0.5 to 70% by weight of at least one cyclodextrin,
  - c) 10 to 98% by weight of at least one polymeric binder  
and
  - d) 0 to 50% by weight of conventional excipients.
- 25 4. A process as claimed in any of the preceding claims, wherein  
the plastic mixture is shaped in a molding calender to dosage  
forms.
5. A process as claimed in claim 4, wherein a molding calender  
30 with counterrotating molding rolls is used, with at least one  
of the molding rolls having on its surface depressions to  
receive and shape the plastic mixture.
6. A process as claimed in any of the preceding claims, wherein  
35 polyalkylene glycols, alkyl celluloses, hydroxyalkyl-  
celluloses, polyvinylpyrrolidone, poly(hydroxyalkyl  
(meth)acrylates), poly(meth)acrylates, copolymers comprising  
monomers selected from N-vinyl lactams, vinyl esters and alkyl  
(meth)acrylates, or mixtures thereof, are employed as  
40 polymeric binder.

45

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## Patentansprüche

- 5
1. Verfahren zur Herstellung von festen Dosierungsformen, enthaltend als Komponenten mindestens ein physiologisch verträgliches polymeres Bindemittel, mindestens einen Wirkstoff und mindestens ein Cyclodextrin, wobei man die Komponenten bei
- 10 einer Temperatur unterhalb von 220 °C ohne Zugabe eines Lösungsmittels vermischt und plastifiziert und das erhaltene plastische Gemisch zur Dosierungsform formt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das
- 15 Molverhältnis zwischen Wirkstoff und Cyclodextrin im Bereich von 0,1 bis 4,0 liegt.
3. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass man zur Herstellung des plastischen Ge-
- 20 mischs
- a) 0,5 bis 30 Gew.-% mindestens eines Wirkstoffs,
- b) 0,5 bis 70 Gew.-% mindestens eines Cyclodextrins,
- c) 10 bis 98 Gew.-% mindestens eines polymeren Bindemittels
- 25 und
- d) 0 bis 50,0 Gew.-% übliche Hilfsmittel
- einsetzt.
- 30 4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass man das plastische Gemisch in einem Formkalander zu Dosierungsformen formt.
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass man
- 35 einen Formkalander mit gegenläufig rotierenden Formwalzen verwendet, wobei mindestens eine der Formwalzen auf ihrer Oberfläche Vertiefungen zur Aufnahme und Formung des plastischen Gemisches aufweist.

40

45

6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass man als polymeres Bindemittel Polyalkylenglykol, Alkylcellulosen, Hydroxyalkylcellulosen, Polyvinylpyrrolidon, Polyhydroxyalkyl(meth)acrylate, Poly(meth)acrylate, Copolymere, die Monomere, ausgewählt unter N-Vinyl-lactamen, Vinylestern und Alkyl(meth)acrylaten einpolymerisiert enthalten, oder Gemische davon einsetzt.
7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass man als polymeres Bindemittel Polyethylenglykol, Polyvinylpyrrolidon oder Copolymere, enthaltend N-Vinylpyrrolidon und Vinylacetat, einsetzt.
8. Feste, im Wesentlichen von aliphatischen C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-Di- und -Tricarbonsäuren und aromatischen C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Monocarbonsäuren freie Dosierungsform, erhältlich durch ein Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7.
9. Feste Dosierungsform nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens 10 Gew.-% des Wirkstoffs in Form eines Cyclo-dextrin-Wirkstoff Komplexes vorliegen.